Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der
Schering AG Berlin / Bergkamen
Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

PHARMAKOKINETIK VON JODAMID ALS METHYLGLUKAMIN- UND NATRIUMSALZ NACH INTRAVENÖSER UND INTRAARTERIELLER APPLIKATION BEIM MENSCHEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Waltraud Fischer, verw. Quast, geb. Irrgang
aus Sommerfeld/Niederlausitz

1972

Aus dem Fachbereich Klinische Forschung der
Schering AG Berlin / Bergkamen

Direktor: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

Pharmakokinetik von Jodamid als Methylglukamin- und Natriumsalz nach intravenöser und intraarterieller Applikation beim Menschen.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Waltraud Fischer, verw. Quast, geb. Irrgang
aus Sommerfeld/Niederlausitz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Professor Dr. med. Gerhard Laudahn

Korreferent: Professor Dr. med. Norbert Rietbrock

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 5. April 1972

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	5
1.1	Historische Entwicklung der nierengängigen Röntgenkontrastmittel	5
1.1.1	Nierendiagnostik	5
1.1.2	Gefäßdiagnostik	11
1.2	Fragestellung und Ziel der Arbeit	13
2.	Material und Methodik	17
2.1	Prüfpräparate	17
2.1.1	SH 2.1093	17
2.1.2	SH 2.0926	17
2.1.3	SH 2.1054	18
2.2	Radioaktive Markierung der Prüfpräparate	19
2.3	Versuchspersonen	21
2.4	Klinische Methodik	23
2.5	Radioaktivitätsmessungen	26
3.	Ergebnisse	28
3.1	Gruppe A	28
3.1.1	Blutspiegel	28
3.1.2	Ausscheidung	29
3.1.3	Verträglichkeit	30
3.2	Gruppe B	30
3.2.1	Blutspiegel	30
3.2.2	Ausscheidung	30
3.2.3	Verträglichkeit	33

Seite

3.3 Gruppe C 33

3.3.1 Blutspiegel 33
3.3.2 Ausscheidung 33
3.3.3 Verträglichkeit 34

3.4 Gruppenvergleich 35

4. Diskussion 44

5. Zusammenfassung 49

6. Literaturverzeichnis 52

1 Einleitung

1.1 Historische Entwicklung der nierengängigen Röntgenkontrastmittel

1.1.1 Nierendiagnostik

SEHRWALD (24) wies 1896 experimentell die außerordentlich gute Absorptionsfähigkeit der Halogene und deren Verbindungen für Röntgenstrahlen nach. Er unterstrich besonders die Eigenschaften des Jods als kontrastgebenden Elements. Seine Arbeit ist ein bedeutender Grundstein für die Lehre über die Jodkontrastmittel. Die Schlußfolgerungen aus seinen wichtigen Erkenntnissen wurden jedoch erst später, etwa nach 25 Jahren, gezogen.

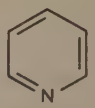
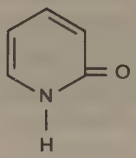
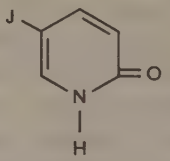
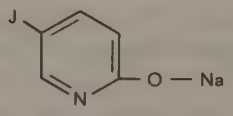
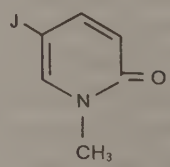
Im Zuge der Behandlung von Syphiliskranken mit hohen oral und intravenös verabfolgten Dosen von Jodsalzen war OSBORNE (21) Anfang der zwanziger Jahre an der Mayo-Clinic aufgefallen, daß diese vorwiegend über die Nieren ausgeschieden wurden. Dieser Befund brachte ROWNTREE (21), ebenfalls an der Mayo-Clinic, auf den Gedanken festzustellen, ob das so ausgeschiedene Jod auf Grund seiner Eigenschaft, die Röntgenstrahlung in erheblichem Maße zu absorbieren, sich vielleicht für die Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege eignen und somit eine retrograde Pyelographie überflüssig machen würde. 1923 konnten sie über die erste erfolgreiche Ausscheidungsurographie berichten. So wurde zwar das Natriumjodid das erste nierengängige Röntgenkontrastmittel, jedoch die zu einer - wenn auch flauen - Nierendarstellung erforderlichen hohen Dosen waren zu toxisch. Auch andere anorganische Jodsalze, wie z.B. Kalium- und Lithi-

umjodid, konnten keine entscheidende Verbesserung bringen.

Etwa um die gleiche Zeit (ab 1923) synthetisierten BINZ und RÄTH (5) in Berlin eine große Anzahl von Pyridinverbindungen, um in Fortsetzung der Arbeiten Paul Ehrlichs antimikrobiell wirksame Stoffe zu finden. Es stellte sich bald heraus, daß die Pyridone etwas verträglicher sind als die Pyridine und daß die Einführung der selbst sehr toxischen Elemente Arsen und Jod interessanterweise eine weitere Verbesserung der Verträglichkeit mit sich bringt.

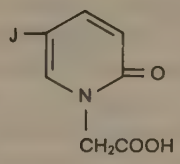
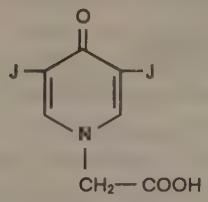
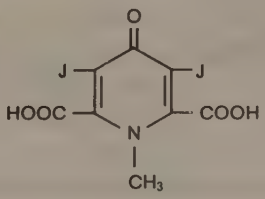
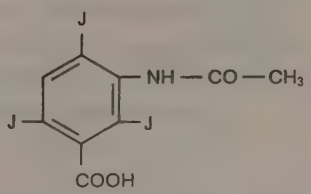
1928 prüften LICHTWITZ (18) und SWICK am Krankenhaus von Hamburg-Altona diese Stoffe auf ihre mögliche antibakterielle Wirkung am Menschen. Als sie das N-Methyl-5-Jod-2-Pyridon untersuchten, bemerkten sie dessen gute Verträglichkeit und selektive Ausscheidung über die Nieren und entdeckten damit gleichzeitig dessen Eigenschaften als röntgenologisches Kontrastmittel zur "Sichtbarmachung der Nieren" (Abbildung 1).

Auf dieser Beobachtung fußend, wurden nun gezielt weitere Jodderivate des 2-Pyridons geprüft, von denen sich schließlich das 5-Jod-2-Pyridon-N-essigsaure Natrium (3) (Abbildung 2) auf Grund seiner guten Löslichkeit und Verträglichkeit als besonders geeignet erwies. Es wurde im Berliner St. Hedwig-Krankenhaus von VON LICHTENBERG (17) und SWICK (25) an 400 Patienten geprüft und unter dem Namen "Uroselectan" (4, 27, 26) eingeführt. Diese Entdeckung fand ihre Würdigung am 25. Jahrestag der Gründung der Deutschen Röntgengesellschaft im Mai 1930. Damit hatte die Epoche der modernen Ausscheidungsurographie begonnen.

Pyridin	
2-Pyridon	
5-Jod-2-Pyridon	
Natriumsalz des 5-Jod-2-Pyridon SELECTAN	
N-Methyl- 5-Jod-2-Pyridon SELECTAN NEUTRAL	

Vom Pyridin zum SELECTAN NEUTRAL

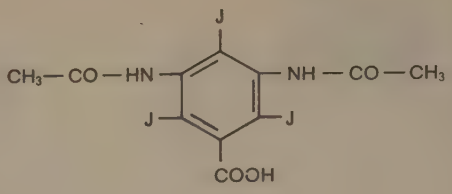
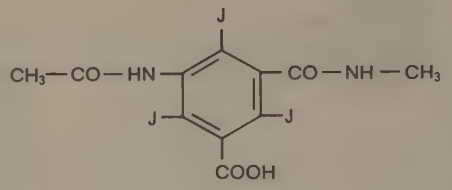
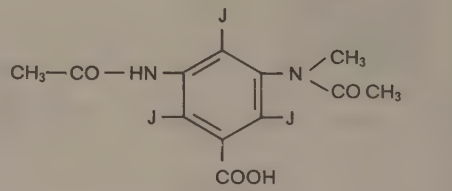
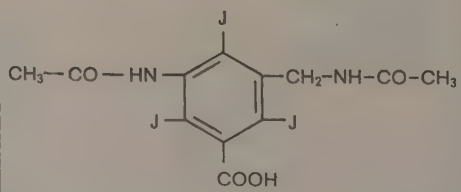
Abbildung 1

5-Jod-2-pyridon-N-essigsäure Jodgehalt: 46 % UROSELECTAN Ersteinführung des Präparates: 1930	
Jodopyracet Diodonsäure Jodgehalt: 63 % PERABRODIL Ersteinführung des Präparates: 1931	
Jodomethamsäure Jodgehalt: 55 % UROSELECTAN B Ersteinführung des Präparates: 1932	
Acetrizoesäure Jodgehalt: 68 % UROKON Ersteinführung des Präparates: 1951	

Vom UROSELECTAN zu den trijodierten nierengängigen Röntgenkontrastmitteln

Fortsetzung ▶

Abbildung 2

Amidotrizoesäure **Jodgehalt: 62 %** UROGRAFIN Ersteinführung des Präparates: 1954	
Jothalamsäure **Jodgehalt: 62 %** CONRAY Ersteinführung des Präparates: 1962	
Metrizoesäure **Jodgehalt: 61 %** ISOPAQUE Ersteinführung des Präparates: 1962	
Jodamid **Jodgehalt: 61 %** UROMIRO Ersteinführung des Präparates: 1965	

Vom UROSELECTAN zu den trijodierten nierengängigen Röntgenkontrastmitteln

Abbildung 2 - Fortsetzung

Durch Einbau eines zweiten Jodatoms in den Pyridonring entstanden 1931 das "Perabrodil" (Abbildung 2) und 1932 das "Uroselectan B" (Abbildung 2), welche erst in den fünfziger Jahren durch die trijodierten Kontrastmittel abgelöst wurden. Es handelt sich bei dieser Stoffklasse um organische Säuren, die jedoch in Wasser kaum löslich sind. Um ihre Löslichkeit zu erhöhen und ein neutrales Milieu zu wahren, werden sie in Form ihrer Salze verwendet, von denen die Natrium- und N-Methyl-Glucaminsalze (Meglumin-Salze)* bisher die breiteste Verwendung gefunden haben. Letztere zeichnen sich durch besonders gute Löslichkeit aus. Lösungen von Natriumsalzen der Kontrastmittelsäuren besitzen eine geringe Viskosität, während die Meglumin-Salze, wie sich insbesondere in den letzten Jahren herausstellte, eine besonders gute Gefäß- und Organverträglichkeit aufweisen.

Diese Trijodbenzoesäurederivate finden bis zum heutigen Tage Verwendung; der Jodgehalt im Molekül nierengängiger Röntgenkontrastmittel konnte bis jetzt nicht mehr gesteigert werden.

Gleichwohl hängt die Verträglichkeit dieser Verbindungen nicht nur von der Art des Kations ab, sondern in noch stärkerem Maße von dem organischen Säurerest. Im Bestreben, ein optimal verträgliches trijodiertes Röntgenkontrastmittel zu finden, entstanden nach dem Natrium-Acetrizoat (WALLINGFORD (29), USA, 1951) weitere Verbindungen, die sich im Aufbau der Seitenketten als auch in ihren Salzen unterscheiden (Abbildung 2).

* Meglumin = von der WHO empfohlener internationaler Freiname (International nonproprietary name = INN)

Die den Gegenstand dieser Arbeit bildenden Salze des Jodamids wurden 1962 durch FELDER und PITRÉ (13) in den Laboratorien der Fa. BRACCO, Mailand, synthetisiert.

1.1.2 Gefäßdiagnostik

Ursprünglich ist die Kontrastdarstellung der Gefäße mit vielen Substanzen versucht worden, jedoch waren die Stoffe lokal und allgemein zu toxisch.

HEUSER (15) führte 1919 die erste Venographie am lebenden Menschen durch, indem er als Kontrastmittel eine wässrige Lösung von Natriumjodid in eine Vene des Handrückens injizierte. 1923 gelang es BERBERICH und HIRSCH (2) mit Erfolg, das erste Arteriogramm beim Menschen intra vitam mit einer 20%igen Lösung von Strontiumbromid darzustellen. BROOKS (10) verwendete ein Jahr später eine 50%ige Lösung von Natriumjodid zur Angiographie. Als MONIZ (20) in Lissabon 1927 erstmalig die angiographische Darstellung eines Hirntumors am lebenden Menschen gelungen war, hatten sich noch erhebliche Schwierigkeiten von seiten des Kontrastmittels ergeben. Er verwandte Strontium- und Lithiumbromid in 70%iger Lösung sowie 25%iges Natriumjodid. Alle diese Lösungen führten zu einem hohen Prozentsatz von akuten Schädigungen, insbesondere Intimareizungen, vom Gefäßschmerz bis zur Angiitis mit Thrombenbildung. Eine wesentliche Verbesserung schien ihm die Einführung des Thoriumdioxyd (Thorotrast) 1931 zu bringen. Als kolloidale Lösung ließ es sich ohne Beschwerden injizieren, zeigte keine akuten Komplikationen und erzeugte einen sehr guten Röntgenkontrast. Erst später erkannte man den großen

Nachteil, denn Thorotrast zeigt eine mangelnde Elimination über die Nieren und wird vorzugsweise im retikulo-endothelialen System gespeichert. Durch seine Radioaktivität und seine Zerfallsprodukte entstanden Spätschäden in Form von Nekrosen und malignen Tumoren. In Erkenntnis dieser Schäden kamen schließlich seit den vierziger Jahren die gleichen wasserlöslichen organischen Jodverbindungen (Dijodpyridone) als Kontrastmittel für die Angiographie in Gebrauch, wie sie in jener Zeit auch zur Ausscheidungsurographie benutzt wurden.

Seitdem ist die Geschichte der Kontrastmittel für die Angiographie eng mit der Entwicklung von Röntgenkontrastmitteln für die Ausscheidungsurographie verknüpft. Man erkannte, daß sich nierengängige Röntgenkontrastmittel auf Grund ihres besonderen pharmakokinetischen Verhaltens - nämlich schnelle und vollständige Ausscheidung - für die Angiographie bevorzugt eignen. Diese Bedingungen erfüllten die wasserlöslichen dijodierten Pyridonverbindungen im Gegensatz zum Thorotrast, aber sie ergaben nur eine geringe Röntgenkontrastschärfe und führten zu akuten Nebenwirkungen, wie Hitzegefühl während der Injektion, und in Einzelfällen zu Überempfindlichkeitsreaktionen, die jedoch in der Regel nicht so gravierend waren wie die der anorganischen Jodsalze.

Erst die Verbesserung der Kontrastmittel für die Urographie brachte die Voraussetzung für die Entfaltung der angiographischen Methoden mit sich. Dies geschah durch Einführung der trijodierten Kontrastmittel, die sich durch bessere Kontrastgebung und Verträglichkeit auszeichneten.

Inzwischen hat die Verwendung von Röntgenkontrastmitteln zur Angiographie erheblich zugenommen, da

die Indikationen heute sehr weit gestellt und praktisch alle Gefäßgebiete einer angiographischen Diagnostik zugänglich geworden sind. Wir erfassen heute neben den vaskulären Prozessen aller Art auch die Diagnostik der Neoplasmen sowie die Mißbildungen und erworbenen morphologischen Veränderungen.

Trotz aller Fortschritte hat die Geschichte der Röntgenkontrastmittelentwicklung noch keinen Abschluß gefunden.

1.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Über die Eignung eines Stoffes als intravasal applizierbares Röntgenkontrastmittel für die Urographie und Angiographie entscheiden die folgenden Eigenschaften:

1. hohe Strahlenabsorption,
2. gute Löslichkeit im Blut und Urin,
3. geringe Toxizität,
4. rasche Ausscheidung über die Nieren.

Diese Bedingungen erfüllen die bisher bekannten Trijodbenzoesäurederivate in verschiedenem Maße. Eingehende tierexperimentelle und humanpharmakologische Prüfungen waren daher erforderlich, um ihre Eigenschaften kennenzulernen, Unterschiede zwischen ihnen herauszuarbeiten und ihre Eignung zu beurteilen. Diesem Prozeß mußte auch das Jodamid als ein neuer Vertreter dieser Stoffklasse unterworfen werden (7, 8, 9, 19, 30). Im Zuge dieser Prüfungen kommt den pharmakokinetischen Untersuchungen zur Beurteilung der Ausscheidungscharakteristik besondere Bedeutung zu.

Unter Pharmakokinetik versteht man die quantitative Auseinandersetzung zwischen Organismus und der zugeführten Substanz. Sie bezieht ihre Daten aus der Beobachtung von Konzentrationsabläufen der Verbindung und der evtl. entstehenden Metabolite innerhalb der Kompartimente des Gesamtorganismus - unter denen dem Blut besondere Bedeutung zukommt - und in den Ausscheidungsmedien Urin und Faeces. Es handelt sich bei Blut und Urin um homogene Phasen, die leicht erhältlich sind und die Aufschluß über die Ausscheidungsgeschwindigkeit nierengängiger Röntgenkontrastmittel vermitteln.

Insbesondere für die Urographie ist eine rasche und konzentrierte Ausscheidung des Kontrastmittels für die Kontrastgebung in den Nieren und ableitenden Harnwegen von ausschlaggebender Bedeutung. Ebenso ist eine schnelle Ausscheidung für die Angiographie erwünscht. Bei dieser Untersuchungsmethode werden oft große Kontrastmittelmengen in sehr kurzer Zeit intravasal appliziert. Sie würden sich im Organismus zu toxischen Höhen anreichern, wenn sie nicht über die Nieren rasch aus dem Körper eliminiert würden.

Die drei wichtigsten klinischen Untersuchungsmethoden mittels nierengängiger Röntgenkontrastmittel sind die Ausscheidungsurographie, die Infusionsurographie und die Angiographie. Jede dieser Methoden erfordert die Entwicklung einer speziellen Zubereitungsform der Kontrastmittellösung, welche in ihrer Zusammensetzung der Methode angepaßt sein muß.

Die einfache intravenöse Ausscheidungsurographie ist die ältere urographische Methode. Sie wird als Routine-Methode heute noch am häufigsten verwendet. Bei dieser wird eine vergleichsweise geringe Kontrast-

mittelmenge (etwa 15 - 20 g, enthaltend 7 - 9 g organisch gebundenes Jod) in der Regel innerhalb von 2 - 3 Min. intravenös injiziert; zuweilen werden auch kürzere Injektionszeiten angewendet. Durch Erwärmen des Kontrastmittels auf Körpertemperatur wird die Viskosität verringert. Doch besteht auch bei der Ausscheidungsurographie die Tendenz zur Verwendung größerer Dosen, um bessere Kontraste zu erzielen. Bei der sogenannten Doppeldosis-Urographie werden die obigen Dosen einfach verdoppelt. Da die Güte des Kontrastes im Röntgenbild von zahlreichen physikalischen und biologischen Faktoren abhängig ist, von denen die Kontrastmittelkonzentration im darzustellenden Gewebe lediglich ein Faktor ist, hat sich in der Praxis eine individuelle Dosierung in Beziehung zum Körpergewicht für Erwachsene nicht durchsetzen können.

Die in den letzten 11 Jahren entwickelte Methode der Infusionsurographie (6, 11) erlaubt es, auf bequeme Weise größere Mengen eines Kontrastmittels (etwa 65 - 75 g, entsprechend 30 - 42 g organisch gebundenem Jod) zu applizieren und gleichzeitig durch die prolongierte Applikation die Zahl und den Schweregrad von Nebenwirkungen zu senken. Diese Methode führt infolge der angebotenen großen Kontrastmittelmenge und der dadurch bedingten Osmodiurese zu einer besonders guten und vollständigen Darstellung des Nierenbeckenkelchsystems und der Ureteren in ihrem gesamten Verlauf. Gleichzeitig kommt es zu einem verstärkten und verlängerten nephrographischen Effekt, der 15 - 30 Min. nach Beendigung der Infusion anhält. Die Infusionsurographie bietet Vorteile bei Patienten mit schlechter Nierendurchblutung oder eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei stark Adipösen und bei Bettlägerigen mit Meteorismus.

Bei der Angiographie richten sich der Kontrastmittelgehalt und das Volumen der zu applizierenden Kontrastmittel-Lösung in besonderem Maße nach der Art der Untersuchung. Für die meisten angiographischen Untersuchungen werden hochprozentige Kontrastmittel-Lösungen (60 - 80%ig, entsprechend einem Gehalt an organisch gebundenem Jod von 300 - 400 mg/ml) verwendet. Um die Viskosität solcher Lösungen in erträglichen Grenzen zu halten, können reine Meglumin-salzlösungen nicht mehr verwendet werden, insbesondere wenn es sich um Jodgehalte von 350 mg/ml und mehr handelt. Aus diesem Grunde werden für hochkonzentrierte KM-Lösungen Natrium- und Meglumin-Mischsalze gewählt. Bei den selektiven Organangiographien werden kleine Kontrastmittelvolumina (z.B. Carotisangiographie 10 ml) verwendet. Mittlere Volumina werden bei der Femoralisarteriographie (50 ml) appliziert.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Pharmakokinetik von Meglumin- und Natriumjodamid unter den Bedingungen der drei wichtigsten klinischen Untersuchungsmethoden nierengängiger Röntgenkontrastmittel - der Infusionsurographie, der Ausscheidungsurographie und der Angiographie - zu prüfen. Die Fragestellung lautet dabei im einzelnen:

1. Wie verhalten sich die Blutspiegel des Jodamid nach intravenöser bzw. intraarterieller Applikation von Dosen, wie sie für diese Untersuchungsmethoden erforderlich sind?

2. Wie wird die Prüfsubstanz ausgeschieden und welches ist ihr Hauptausscheidungsweg?

2 Material und Methodik

2.1 Prüfpräparate

Zur Anwendung kamen folgende Prüfpräparate: *)

2.1.1 SH 2.1093 für die Infusionsurographie ist eine Darreichungsform in Infusionsflasche und enthält 250 ml der sterilen 30%igen (Gew./Vol.%) wässrigen Lösung von Meglumin-Jodamid mit 139 mg organisch gebundenem Jod pro ml; sie hat einen pH-Wert zwischen 6 und 7. Die Strukturformel des Wirkstoffes ist aus der Abbildung 3 zu entnehmen, die Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften der Lösung aus Tabelle 1 (Seite 20).

2.1.2 SH 2.0926 für die Ausscheidungsurographie enthält pro Ampulle 30 ml der sterilen 65%igen (Gew./Vol.%) wässrigen Lösung von Meglumin-Jodamid mit 300 mg organisch gebundenem Jod pro ml und hat einen pH-Wert zwischen 6 und 7. Die Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften der Lösung sind aus der Tabelle 1 (Seite 20) zu entnehmen.

*) Die Präparate für diese Untersuchungen wurden von Berlin Laboratories Inc., 445 Park Avenue, New York zur Verfügung gestellt.

2.1.3 SH 2.1054 für die Angiographie enthält pro Flasche 50 ml der sterilen 80%igen (Gew./Vol.%) wässrigen Lösung von Meglumin- und Natrium-Jodamid mit 380 mg organisch gebundenem Jod pro ml und hat einen pH-Wert zwischen 6 und 7. Die Zusammensetzung und physikalischen Eigenschaften der Lösung sind aus der Tabelle 1 (Seite 20) zu entnehmen, die Strukturformeln aus den Abbildungen 3 und 4.

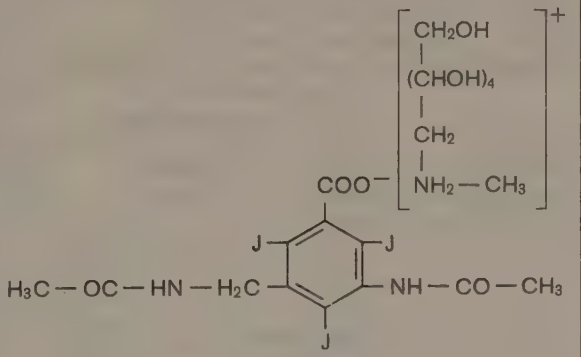
Meglumin-Jodamid

Empirische Formel: $C_{19}H_{28}J_3N_3O_9$
Chemischer Name: N-Methylglucaminsalz der 5-Acetylamino-3-acetylaminomethyl-2,4,6-trijodbenzoesäure
Internationaler Freiname: Meglumin-Jodamid
Molekulargewicht: 823,16

Abbildung 3

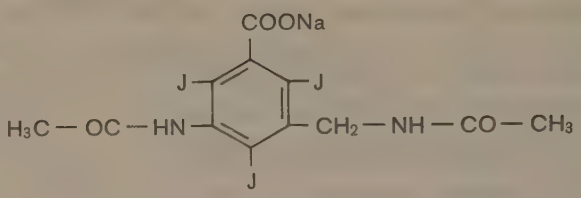
Natrium-Jodamid

Empirische Formel: $C_{12}H_{10}J_3N_2O_4Na$
Chemischer Name: Natriumsalz der 5-Acetylamino-3-acetylaminomethyl-2,4,6-trijod-benzoesäure
Internationaler Freiname: Natrium-Jodamid
Molekulargewicht: 649,92

Abbildung 4

2.2 Radioaktive Markierung der Prüfpräparate

Die zur Untersuchung verwendeten Prüfpräparate wurden mit ^{131}J-Jodamid radioaktiv markiert. Zur Markierung wurden Stammlösungen von ^{131}J-Meglumin-Jodamid verwendet und nach folgendem Verfahren hergestellt:

Mittels einer Austauschreaktion zwischen ^{131}J-Natrium in wässriger Lösung (Originalampulle "Radiochemical Centre", Amersham/England) und mit Natronlauge unter Zusatz von Acetatpuffer neutralisierter Jodamidsäure wurde bei Siedehitze das Jodamid radioaktiv markiert. Zur Gewinnung der freien markierten Jodamidsäure wurde die wässrige Jodamidsäure mit konzentrierter Salzsäure versetzt, der Niederschlag filtriert

Zusammensetzung und physikalische Eigenschaften der Prüfpräparate

Code-Bezeichnung		SH 2.1093	SH 2.0926	SH 2.1054
Darreichungsform		Flasche mit 250 ml Infusionslösung	Ampulle mit 30 ml Injektionslösung	Flasche mit 50 ml Injektionslösung
Wirkstoffgehalt in g/Ampulle bzw. g/Flasche		75,0	19,5	40,0
Zusammensetzung des Wirkstoffs in Gewichts-Prozent		Meglumin-Jodamid 100	Meglumin-Jodamid 100	Meglumin-Jodamid 87,8 Natrium-Jodamid 12,2
Wirkstoffgehalt der Kontrastmittellösung	Gew./Vol.%	30	65	80
	mg/ml Na-Jodamid	0	0	98
	mg/ml Mgl-Jodamid	300	650	702
Jodgehalt	mg/ml	139	300	380
	g/Amp bzw. Fl.	34,8	9,0	19,0
osmotischer Druck bei 37°C in at.		15,9 - 16,3	41,9 - 43,1	59,0 - 60,0
pH-Wert		6,0 - 7,0	6,0 - 7,0	6,0 - 7,0
Viskosität in cP	bei 20°C	2,18 - 2,26	9,96 - 10,38	22,0 - 23,0
	bei 37°C	1,40 - 1,46	5,28 - 5,50	10,26 - 10,68

Tabelle 1

und getrocknet. Die getrocknete Säure wurde mit N-Methylglucamin neutral in Wasser auf die gewünschte Konzentration der Stammlösung gebracht. Das so gewonnene Jodamid entsprach in seinen physikalischen Daten (I.R.- und U.V.-Spektrum) sowie der Dünnschichtchromatographie den Prüfpräparaten *). Nach Messung der Aktivität wurde die Stammlösung sterilisiert **).

Aus dieser sterilen Stammlösung von Meglumin-Jodamid-^{131}J mit bekannter Radioaktivität wurde jeweils die Menge, die lt. Zerfallstabelle an dem betreffenden Untersuchungstag eine Aktivität von 50 µC enthielt, unter sterilen Bedingungen entnommen und mit der zu applizierenden Kontrastmittelmenge des jeweiligen Prüfpräparates gleichmäßig vermischt.

2.3 Versuchspersonen

Die pharmakokinetischen Untersuchungen wurden in der Zeit von Juni bis Oktober 1970 an 15 freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt, bei denen eine diagnostische Indikation zur Kontrastmitteluntersuchung vorlag. Jeder Patient wurde vor der Unter-

*) Die physikalisch-chemischen Untersuchungen wurden dankenswerterweise im Department Physikochemie (Leitung: Dr. Hoyer) der Schering AG durchgeführt.

**) Die radioaktive Stammlösung von Meglumin-Jodamid-^{131}J wurde von Herrn Dr. P.E. Schulze in dem Department Biodynamik der Schering AG hergestellt, dem ich für die freundliche Überlassung zu Dank verpflichtet bin.

suchung über deren Sinn und Verlauf sowie insbesondere über die dabei verwendete Radioaktivität aufgeklärt. Bei allen Probanden lagen die Serum-Kreatininspiegel im Normbereich. Eine Aufstellung der Versuchspersonen ist in den Tabellen 2 - 4 enthalten.

2.4 Klinische Methodik

Für jedes Prüfpräparat wurde ein Versuchskollektiv aus 5 Probanden gebildet.

Aufstellung der an den pharmakokinetischen Untersuchungen mit SH 2.1093 beteiligten freiwilligen Versuchspersonen (Versuchsgruppe A)

Fall	Proband	Geschlecht	Alter Jahre	Körpergewicht kg	Größe cm	Indikation zur Kontrastmittel-Untersuchung	SH 2.1093 ml	SH 2.1093 ml/kg	Meglumin-Jodamid g/kg	org.geb. Jod g/kg	Infusionszeit in min	Verträglichkeit
1	M.A.	m	28	76	176	Verdacht auf Pyelonephritis	250	3,3	0,99	0,45	11,0	gut
2	G.O.	m	62	74	178	Urolithiasis, Verdacht auf Pyelonephritis	250	3,4	1,01	0,47	8,0	gut
3	H.W.	m	20	65	178	Verdacht auf Pyelonephritis, labile Hypertonie	250	3,8	1,15	0,53	10,5	gut
4	K.H.	w	40	65	158	Pyelonephritis Verdacht auf Urolithiasis	250	3,8	1,15	0,53	9,0	gut
5	U.N.	m	23	60	175	Verdacht auf aufsteigende Infektion bei Gonorrhoe	250	4,2	1,25	0,58	7,5	gut

Tabelle 2

Gruppe A: In der Gruppe A erhielt jede Versuchsperson eine intravenöse Infusion von 250 ml SH 2.1093 in eine Cubitalvene. Die Infusionsdauer variierte zwischen 7,5 - 11 Minuten. Eine Aufstellung der Versuchspersonen, der Dosierungen pro kg Körpergewicht, der Infusionszeiten und der Verträglichkeit enthält die Tabelle 2.

Gruppe B: In der Gruppe B erhielt jede Versuchsperson 60 ml SH 2.0926, das intravenös innerhalb von 1,3 - 2,7 Minuten in eine Cubitalvene injiziert wurde. Eine Aufstellung der Versuchspersonen, der Dosierungen pro kg Körpergewicht, der Injektionszeiten und der Verträglichkeit enthält die Tabelle 3.

Gruppe C: In der Gruppe C erhielt jede Versuchsperson nach Lokalanästhesie (5 ml 2%iges Pantocain) eine intraarterielle Injektion von 50 ml SH 2.1054 in die A. femoralis. Die Injektionszeit betrug durchschnittlich 10,4 Sekunden. Eine Aufstellung der Versuchspersonen, der Dosierungen pro kg Körpergewicht, der Injektionszeiten und der Verträglichkeit enthält die Tabelle 4.

Die Untersuchungen der Gruppe A und B wurden in der Röntgenabteilung des Städtischen Krankenhauses Wilmersdorf, die der Gruppe C in der Abteilung Röntgendiagnostik des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses mit Genehmigung der zuständigen Chefärzte durchgeführt.

Die Blutabnahmen erfolgten aus einer Cubitalvene, in den Versuchsgruppen A und B stets aus dem anderen Arm. Bei allen Versuchspersonen wurden vor der Untersuchung ca. 3 ml Blut als Leerwert entnommen. Im Anschluß an die Applikation des markierten Kontrastmittels erfolgten weitere Blutabnahmen von ca. 3 ml jeweils 1, 5, 10, 15, 30 und 60 Minuten sowie 2, 4 und 24 Stunden nach Beendigung der Injektion bzw. Infusion. Die gewonnenen Blutproben wurden heparinisiert.

Aufstellung der an den pharmakokinetischen Untersuchungen mit SH 2.0926 beteiligten freiwilligen Versuchspersonen (Versuchsgruppe B)

Fall	Proband	Geschlecht	Alter Jahre	Körpergewicht kg	Größe cm	Indikation zur Kontrastmittel-Untersuchung	SH 2.0926 ml	SH 2.0926 ml/kg	Meglumin-Jodamid g/kg	org.geb. Jod g/kg	Injektionszeit in min	Verträglichkeit
1	G.K.	m	31	82	183	Verdacht auf Pyelonephritis	60	0,7	0,48	0,22	2,5	Juckreiz u. Urticaria unmittelbar nach Injektion
2	I.H.	w	28	60	167	Verdacht auf Pyelonephritis	60	1,0	0,65	0,30	1,6	gut
3	U.P.	w	26	64	172	labile Hypertonie	60	0,9	0,61	0,28	1,3	gut
4	H.B.	m	38	74	173	Verdacht auf Nierentuberkulose	60	0,8	0,53	0,24	2,7	gut
5	H.W.	m	36	83	179	Verdacht auf Pyelonephritis	60	0,7	0,47	0,22	2,2	gut

Tabelle 3

Außerdem wurden Urin und Faeces quantitativ und fraktioniert über 3 Tage gesammelt. Der Urin wurde zu den folgenden Zeiten nach Applikation gewonnen: 0-2, 2-6, 6-12, 12-24, 24-48, 48-72 Stunden. Am

Aufstellung der an den pharmakokinetischen Untersuchungen mit SH 2.1054 beteiligten freiwilligen Versuchspersonen (Versuchsgruppe C)

Fall	Proband	Geschlecht	Alter Jahre	Körpergewicht kg	Größe cm	Indikation zur Kontrastmittel-untersuchung	SH 2.1054 ml	SH 2.1054 ml/kg	Meglumin- und Natrium-Jodamid g/kg	org. geb. Jod g/kg	Injektionszeit in sec	Verträglichkeit
1	K.G.	m	38	73	178	Verdacht auf arteriovenöses Aneurysma im oberen Unterschenkeldrittel links	50	0,7	0,55	0,26	9	gut
2	K.S.	m	61	72	180	arterielle Durchblutungsstörung im linken Bein. Frage nach Stenose und Operabilität	50	0,7	0,55	0,26	11	starkes Wärmegefühl
3	H.H.	m	43	69	176	Verdacht auf arteriovenöses Aneurysma im linken Unterschenkel nach Unfall mit Unterschenkelfraktur	50	0,7	0,58	0,28	13	mäßiges Wärmegefühl, starke Schmerzen während der Injektion a.d. Frakturstelle
4	K.B.	m	49	65	167	Gangrän 5. Zehe rechts bei arterieller Mangeldurchblutung nach Granatsplitterverletzungen am Ober- und Unterschenkel	50	0,8	0,62	0,29	10	starkes Wärmegefühl
5	E.E.	w	67	43	150	Durchblutungsstörung beider Beine; beginnende Gangrän im linken Vorderfuß Frage nach Operabilität	50	1,2	0,93	0,44	9	gut

Tabelle 4

Ende jeder Periode mußte die Blase spontan entleert werden, auch wenn kein Harndrang bestand.

Die Faeces wurden in 3 Fraktionen von je 24 Stunden nach der Applikation der Prüfpräparate gesammelt.

2.5 Radioaktivitätsmessungen

Die auf die oben beschriebene Weise gewonnenen Proben wurden auf ihren Radioaktivitätsgehalt untersucht.

Aus dem heparinisierten Vollblut wurden zweimal je 1 ml in Meßgläser pipettiert, von den definitiven Urinvolumina jeweils 3 ml.

Die in 24 Stunden fraktioniert gesammelten Faeces wurden in wässriger Phase homogenisiert. Von dem Homogenat wurden zweimal je 3 ml in Meßgläser *) überführt und zur Radioaktivitätsmessung gebracht.

Die ^{131}J-Radioaktivitätsmessung aller Medien wurde in einem automatischen Gamma-Scintillationsmeßplatz, Modell 5 113 (Hersteller: Packard, Ill./USA), vorgenommen. Die Messung der Proben erfolgte bei einer unteren Diskriminatorstellung von 310 keV, einer oberen Diskriminatorstellung von 410 keV, bei einer Empfindlichkeit von 50% und einer jeweils optimal eingestellten Hochspannung.

Bei dieser Meßanordnung betrug bei einem Leerwert von 25 cpm die Ausbeute 24,3%.

*) Reagenzgläser 13 x 130, Piolax (WZ) Jenaer Glas, Schott & Gen., Mainz

Die Meßdauer für jede Probe betrug 3 x 1 Min.

Die physikalische Halbwertzeit von ^{131}J wurde durch eine Vergleichsmessung mit einem internen Standard berücksichtigt und ausgeglichen. Die Berechnung der gemessenen Proben erfolgte durch die relative Beziehung zu einem gleichzeitig gemessenen aliquoten Teil der applizierten Dosis. Der Rechenwert für Urin und Faeces wurde in Prozent der applizierten Dosis und für das Blut in mg/100 ml, bezogen auf die insgesamt verabreichte Kontrastmittel-Dosis, ausgedrückt.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppe A

3.1.1 **Blutspiegel:** In Tabelle 5 ist die Blutkonzentration von Meglumin-Jodamid-^{131}J nach intravenöser Infusion von 250 ml radioaktiv markiertem SH 2.1093 in mg/100 ml, bezogen auf die insgesamt applizierte Dosis Meglumin-Jodamid, angegeben.

^{131}J-Konzentration im peripheren Venenblut nach intravenöser Infusion von 250 ml einer 30%igen Meglumin-Jodamid-^{131}J-Lösung. Die Berechnung erfolgte in mg/100 ml bezogen auf insgesamt applizierte Dosis Meglumin-Jodamid.

Patient	M.A.	G.O.	H.W.	K.H.	U.N.
Infusionsmenge in ml	250	250	250	250	250
Infusionsdauer in min	11,0	8,0	10,5	9,0	7,5
Abnahmezeit in min bzw. Std. nach Infusionsende	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml
1′	440	324	389	411	365
5′	367	312	336	386	291
10′	290	279	268	294	250
15′	263	270	233	274	209
30′	231	221	187	233	160
1^{h}	145	143	125	138	110
2^{h}	74	92	64	75	54
4^{h}	20	23	59	22	23
24^{h}	0	1	3	0	4

Tabelle 5

Die Blutkonzentration war gegenüber der nach Beendigung der Infusion ermittelten Maximal-Konzentration nach 30 Minuten im Mittel auf 54% abgesunken. Vier Stunden danach betrug die mittlere Blutkonzentration nur noch 7.7% des Maximalwertes.

3.1.2 Ausscheidung: In Tabelle 6 ist die Ausscheidung der Radioaktivität über Urin und Faeces nach intravenöser Infusion von 250 ml radioaktiv markiertem SH 2,1093 sowohl in den einzelnen Ausscheidungsfraktionen als auch kumulativ in Prozent der eingegebenen Radioaktivität angegeben.

^{131}J-Elimination über Urin und Faeces nach intravenöser Infusion von 250 ml einer 30%igen Meglumin-Jodamid-^{131}J-Lösung zu den angegebenen Zeiten und in dem bis dahin abgelaufenen Zeitraum in % der eingegebenen Radioaktivität

Patient	M.A.				G.O.				H.W.				K.H.				U.N.			
Zeit in Stunden	Urin %dE	Urin %dE add.	Faeces %dE	Faeces %dE add.	Urin %dE	Urin %dE add.	Faeces %dE	Faeces %dE add.	Urin %dE	Urin %dE add.	Faeces %dE	Faeces %dE add.	Urin %dE	Urin %dE add.	Faeces %dE	Faeces %dE add.	Urin %dE	Urin %dE add.	Faeces %dE	Faeces %dE add.
2	55,4				41,1				63,0				64,0				45,6			
6	28,4	83,8			40,7	81,8				63,0			21,6	85,6			28,4	74,0		
12	5,4	89,2			4,6	86,4			31,8	94,8			6,2	91,8			3,4	77,4		
24	0,7	89,9	0,2		3,3	89,7	0,0		0,2	95,0			1,2	93,0	0,3	0,3	0,8	78,2	0,0	
48	0,1	90,0	0,3	0,5	0,1	89,8	0,2	0,2	0,1	95,1	0,7	0,7	0,3	93,3			0,3	78,5	0,1	0,1
72	0,0	90,0	0,0	0,5	0,0	89,8	0,1	0,3	0,0	95,1		0,7	0,0	93,3		0,3	0,0	78,5	0,0	0,1

Tabelle 6

Über beide Ausscheidungswege wurden innerhalb von drei Tagen im Mittel 90% der applizierten Radioaktivität ausgeschieden. Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über die Nieren. Bereits nach zwei Stunden waren im Mittel 54% der applizierten Radioaktivität eliminiert. Sechs Stunden nach der Eingabe waren im Mittel 78% ausgeschieden.

Über die Faeces wurden weniger als 1% der Aktivität eliminiert.

3.1.3 Die Verträglichkeit der radioaktiv markierten Substanz war bei allen Versuchspersonen gut; Nebenerscheinungen traten nicht auf.

3.2 Gruppe B

3.2.1 Blutspiegel: In Tabelle 7 ist die Blutkonzentration von Meglumin-Jodamid-^{131}J nach intravenöser Injektion von 60 ml radioaktiv markiertem SH 2.0926 in mg/100 ml, bezogen auf die insgesamt applizierte Dosis Meglumin-Jodamid, angegeben.

Die Blutkonzentration war gegenüber der nach Beendigung der Injektion ermittelten Maximal-Konzentration nach 15 - 30 Minuten auf die Hälfte abgesunken. Vier Stunden nach Injektionsende betrugen die Blutkonzentrationen nur noch 4 - 5% des Maximalwertes.

3.2.2 Ausscheidung: In Tabelle 8 ist die Harnausscheidung von Meglumin-Jodamid-^{131}J nach intravenöser Injektion von 60 ml radioaktiv markiertem SH 2.0926 sowohl in den einzelnen Ausscheidungsfraktionen als auch kumulativ in Prozent der eingegebenen Radioaktivität angegeben.

Innerhalb von drei Tagen wurden im Mittel mehr als 90% der applizierten Radioaktivität ausgeschieden. Der Hauptausscheidungsweg war nahezu ausschließlich über die Nieren. Bereits nach zwei Stunden waren

^{131}J-Konzentration im peripheren Venenblut nach intravenöser Injektion von 60 ml einer 65%igen Meglumin-Jodamid-^{131}J-Lösung. Die Berechnung erfolgte in mg/100 ml bezogen auf insgesamt applizierte Dosis Meglumin-Jodamid.

Patient	G.K.	I.H.	U.P.	H.B.	H.W.
Injektionsmenge in ml	60	60	60	60	60
Injektionsdauer in min	2,5	1,6	1,3	2,7	2,2
Abnahmezeit in min bzw. Std. nach Injektionsende	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml
1'	304	360	257	275	211
5'	192	266	209	210	186
10'	166	214	198		166
15'	151	210	178	117	140
30'	115		126	106	109
32'		144			
1^{h}	72	90	75	69	72
2^{h}	42	49	37	28	38
4^{h}	14	16	12	11	10
24^{h}	1	0	2	0	2

Tabelle 7

etwa 50% der applizierten Radioaktivität eliminiert. Sechs Stunden p.a. waren im Mittel 83% der applizierten Radioaktivität ausgeschieden.

Nachdem sich bei der Versuchsgruppe A gezeigt hatte, daß eine nennenswerte Ausscheidung über die Faeces nicht stattfindet, wurden in den Gruppen B und C lediglich Stichproben untersucht. Da sich hierbei ebenfalls nur Spuren an Radioaktivität nachweisen ließen, sind in den Tabellen 8 und 10 keine Meßwerte angegeben.

^{131}J-Elimination über den Urin nach intravenöser Injektion von 60 ml einer 65%igen Meglumin-Jodamid-^{131}J-Lösung zu den angegebenen Zeiten und in dem bis dahin abgelaufenen Zeitraum in % der eingegebenen Radioaktivität

Patient	G.K.		I.H.		U.P.		H.B.		H.W.	
Zeit in Stunden	Urin		Urin		Urin		Urin		Urin	
	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.
2	43,2		67,7		42,9		59,5		59,0	
6	37,4	80,6	21,0	88,7	32,3	75,2	24,3	83,8	27,6	86,6
12	9,4	90,0	9,5	98,2	11,5	86,7	5,5	89,3	5,2	91,8
24	1,0	91,0	1,0	99,2	0,8	87,5	0,9	90,2	0,8	92,6
48	0,5	91,5	0,2	99,4	0,2	87,7	0,1	90,3	0,1	92,7
72	0,1	91,6	0,1	99,5	0,0	87,7	0,0	90,3	0,0	92,7

Tabelle 8

3.2.3 Verträglichkeit: In dieser Gruppe klagte ein Proband unmittelbar nach der Injektion über einen leichten Juckreiz mit Urticaria, das Allgemeinbefinden war jedoch nicht beeinträchtigt und eine Therapie nicht erforderlich. Bei den übrigen Probanden traten keine Nebenwirkungen auf.

3.3 Gruppe C

3.3.1 Blutspiegel: In Tabelle 9 ist die Blutkonzentration von Meglumin- und Natrium-Jodamid-^{131}J nach intraarterieller Injektion von 50 ml radioaktiv markiertem SH 2.1054 in mg/100 ml, bezogen auf die insgesamt applizierte Dosis Meglumin- und Natrium-Jodamid, angegeben.

Nach der intraarteriellen Injektion von SH 2.1054 war die venöse Blutkonzentration gegenüber der nach Beendigung der Injektion ermittelten Maximalkonzentration nach 30 Minuten im Mittel auf 48% abgesunken. Vier Stunden nach der Injektion betrug die mittlere Blutkonzentration nur noch 11% des Maximalwertes.

3.3.2 Ausscheidung: In Tabelle 10 ist die Harnausscheidung von Meglumin- und Natrium-Jodamid-^{131}J nach intraarterieller Injektion von 50 ml radioaktiv markiertem SH 2.1054 sowohl in den einzelnen Ausscheidungsfraktionen als auch kumulativ in Prozent der eingegebenen Radioaktivität angegeben.

Innerhalb von drei Tagen wurden im Mittel 84% der applizierten Aktivität über die Nieren ausgeschieden; zwei Stunden nach der Eingabe waren im Mittel bereits 44%, sechs Stunden post applicationem 73% der applizierten Radioaktivität eliminiert.

3.3.3 Verträglichkeit: Drei Probanden klagten in dieser Gruppe über ein mäßiges bis starkes Wärmegefühl in der entsprechenden Extremität, ein Proband außerdem über starke Schmerzen während der Injektion im Bereich einer Unterschenkelfraktur. Eine Therapie war

^{131}J- Konzentration im peripheren Venenblut nach intraarterieller Injektion von 50 ml einer 80%igen Lösung von Meglumin- und Natrium - Jodamid-^{131}J. Die Berechnung erfolgte in mg/100 ml bezogen auf insgesamt applizierte Dosis Meglumin- und Natrium - Jodamid.

Patient	K. G.	K. S.	H. H.	K. B.	E. E.
Injektionsmenge in ml	50	50	50	50	50
Injektionsdauer in sec	9	11	13	10	9
Abnahmezeit in min bzw. Std. nach Injektionsende	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml	mg pro 100 ml
1'	149	174	196	173	160
5'	165	135	214	169	151
10'	149	106	172	112	116
15'	118	103	123	104	95
30'	87	76	90	81	89
1^{h}	66	58	71	68	71
2^{h}	28	30	38	49	56
4^{h}	13	10	15	28	31
24^{h}	0	0	0	1	1

Tabelle 9

nicht erforderlich. Bei den übrigen Probanden traten keine Nebenwirkungen auf.

^{131}J-Elimination über den Urin nach intraarterieller Injektion von 50 ml einer 80%igen Lösung von Meglumin- und Natrium- Jodamid-^{131}J zu den angegebenen Zeiten und in dem bis dahin abgelaufenen Zeitraum in % der eingegebenen Radioaktivität

Patient	K. G.		K. S.		H. H.		K. B.		E. E.	
Zeit in Stunden	Urin		Urin		Urin		Urin		Urin	
	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.	% d.E.	% d.E. add.
2	48,0		47,9		41,6		46,3		37,6	
6	33,8	81,8	22,3	70,2	22,3	63,9	24,5	70,8	38,9	76,5
12	5,2	87,0	2,2	72,4	16,9	80,8	11,5	82,3	14,0	90,5
24	0,1	87,1	0,2	72,6	1,4	82,2	1,1	83,4	1,7	92,2
48	0,0	87,1	0,0	72,6	0,3	82,5	0,1	83,5	0,1	92,3
72	0,0	87,1	0,0	72,6	0,0	82,5	0,0	83,5	0,0	92,3

Tabelle 10

3.4 Gruppenvergleich

Die Eignung eines Stoffes als Röntgenkontrastmittel für die Urographie und Angiographie wird aus seiner Pharmakokinetik sowie aus seiner Verträglichkeit und Unschädlichkeit abgeleitet. Die vorliegenden Untersuchungen dienen der Beurteilung des pharmakokinetischen Verhaltens des Jodamids; die dabei anfallenden Beobachtungen über die Verträglichkeit werden mitgeteilt. Endgültige Aussagen über die Verträglichkeit des Jodamids und der hier verwendeten Zubereitungsformen

lassen sich jedoch erst durch systematische Beobachtungen an großen Fallzahlen gewinnen. Dies gilt noch viel mehr für den statistisch zu sichernden Nachweis der Unschädlichkeit. Die erzielten Urogramme und Angiogramme waren sämtlich von guter Qualität und diagnostisch verwertbar.

Die Untersuchungen wurden in zwei Dosisbereichen und bei drei verschiedenen Applikationsweisen an 15 Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter von 20 bis 67 Jahren durchgeführt.

Im höheren Dosisbereich (75 g Jodamidsalz) erfolgte die Applikation der Jodamid-Lösung prolongiert über durchschnittlich 9 Minuten; im niedrigeren Dosisbereich (39 bzw. 40 g Jodamidsalz) bei der Ausscheidungsurographie in durchschnittlich 2 Minuten und bei der Angiographie innerhalb von 13 Sekunden.

Blutspiegel: In der Abbildung 5 sind die mittleren Blutspiegelkurven der Versuchsgruppen A, B und C, welche sich nach Applikation der jeweiligen Jodamidsalz-Lösung ergaben, gemeinsam dargestellt. Entsprechend der in den drei Versuchsgruppen unterschiedlichen Dosen und Anwendungsweisen zeigten die Blutspiegelverläufe des $Jodamid^-$ unterschiedliche Profile. Die höchsten Werte der $Jodamid^-$-Konzentration im peripheren Venenblut fanden sich nach intravenöser Infusion des Präparates SH 2.1093. Die Blutspiegel von Meglumin-Jodamid lagen eine Minute nach Beendigung der Infusion zwischen 324 und 440 mg%, im Mittel bei 385,9 mg%. Bei der intravenösen Injektion von 60 ml des Prüfpräparates SH 2.0926 wurden eine Minute nach Beendigung der Injektion Maximalwerte von 211 - 360 mg% erzielt, im Mittel 281,4 mg%. Nach der intraarte-

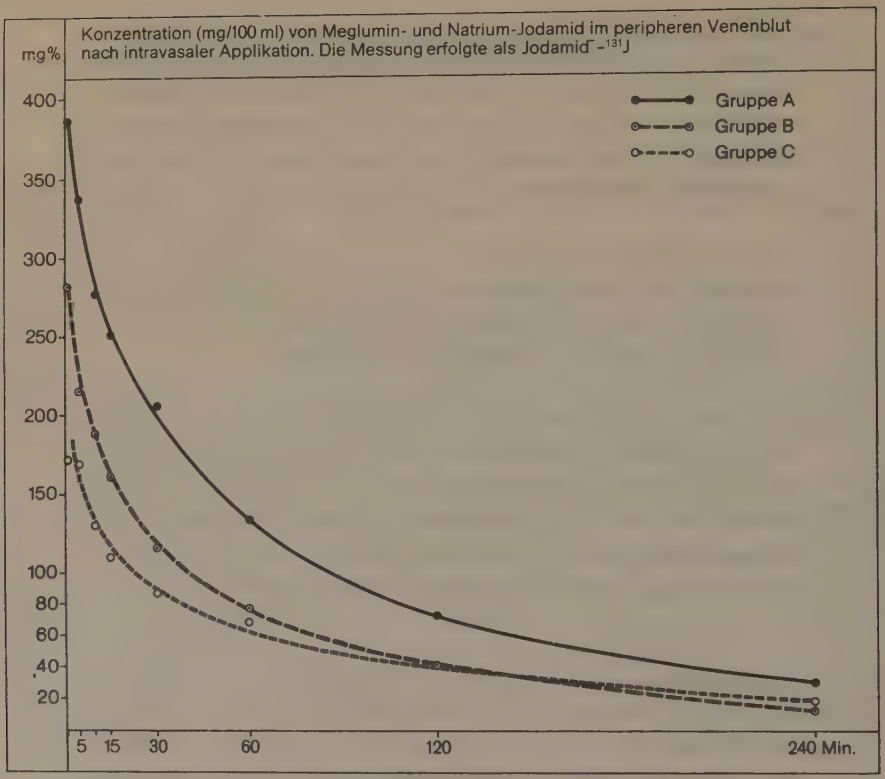


Abbildung 5

Gruppe A: Intravenöse Infusion von 250 ml einer 30%igen Lösung von Meglumin-Jodamid-^{131}J (SH 2.1093); Mittelwert aus fünf Probanden.

Gruppe B: Intravenöse Injektion von 60 ml einer 65%igen Lösung von Meglumin-Jodamid-^{131}J (SH 2.0926); Mittelwert aus fünf Probanden.

Gruppe C: Intraarterielle Injektion von 50 ml einer 80%igen Lösung von Meglumin- und Natrium-Jodamid-^{131}J (SH 2.1054); Mittelwert aus fünf Probanden.

riellen Injektion von 50 ml des Prüfpräparates SH 2.1054 in die A. femoralis betrugen die Blutspiegel maximal 160 bis 214 mg, im Mittel 177,2 mg%. Diese wurden jedoch in zwei Fällen mit Werten von 165 bzw. 214 mg% erst fünf Minuten nach der Applikation des Kontrastmittels erreicht. Das wahre Maximum liegt vermutlich zwischen der ersten und fünften Minute. Dies beruht vermutlich auf der langsameren Vermischung des Kontrastmittels mit dem Blut. Bemerkenswert sind die deutlich verschiedenen absoluten Meßwerte der Kontrastmittelkonzentrationen bei der intravenösen und intraarteriellen Applikation trotz nahezu gleicher Dosierung. Der Applikationsmodus spielt hier offenbar die entscheidende Rolle.

In den Abbildungen 6 und 7 ist der Konzentrationsabfall der Prüfsubstanzen im peripheren Venenblut prozentual dargestellt. Hierzu wurden zunächst die zu den verschiedenen Zeiten gemessenen absoluten Blutkonzentrationen für jeden Probanden zu seinem nach der Applikation gemessenen Höchstwert (= 100%) in Beziehung gesetzt und als Prozentwert desselben ausgedrückt. Diese zu den jeweiligen Zeiten errechneten Prozentwerte wurden innerhalb jeder Gruppe gemittelt und für alle drei Gruppen gemeinsam graphisch dargestellt. Die Abbildung 6 zeigt den Konzentrationsabfall bis zu 24 Stunden. In der Abbildung 7 ist die für den Konzentrationsabfall wichtige Zeitspanne der ersten vier Stunden nach der Applikation durch Dehnung der Zeitachse anschaulicher dargestellt.

Nach der Kontrastmittelapplikation fällt die Blutkonzentration in zwei Phasen ab. Die erste ist durch einen raschen Abfall charakterisiert und entspricht der Verteilung im extracellulären Raum.

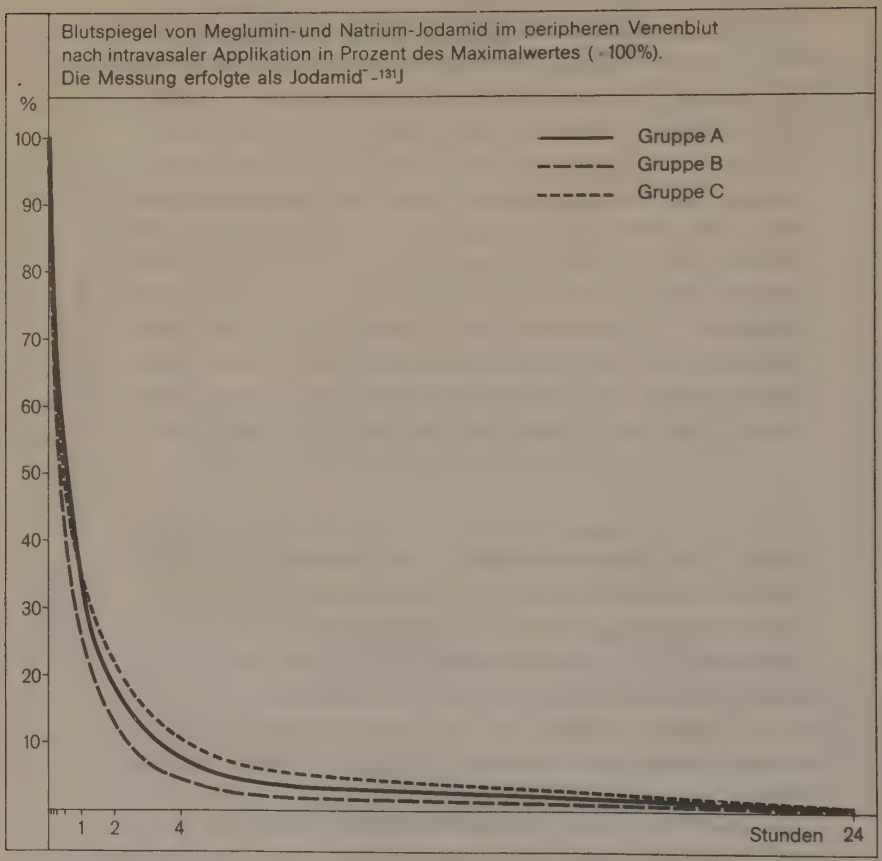


Abbildung 6

Erläuterung zu den Gruppen A, B und C siehe erklärenden Text zu Abbildung 5 (Seite 37).

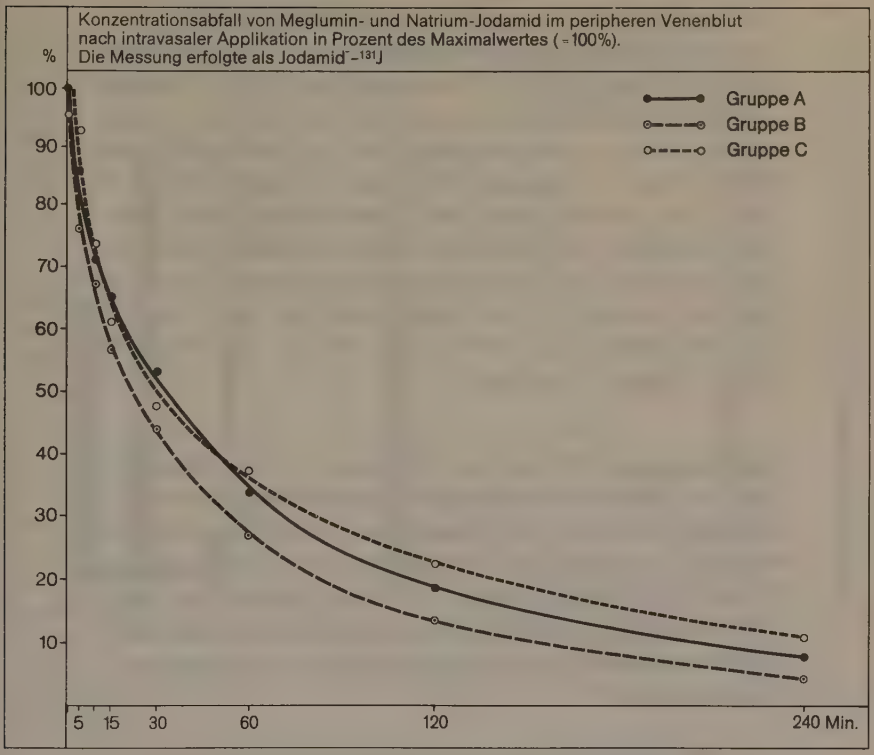


Abbildung 7

Gruppe A: Intravenöse Infusion von 250 ml SH 2.1093;
Mittelwert aus fünf Probanden.

Gruppe B: Intravenöse Injektion von 60 ml SH 2.0926;
Mittelwert aus fünf Probanden.

Gruppe C: Intraarterielle Injektion von 50 ml SH 2.1054;
Mittelwert aus fünf Probanden.

Während der folgenden, länger andauernden Phase findet sich ein langsamer Kontrastmittelabfall im Blut durch Kontrastmittelausscheidung. Aus der weitgehenden Kongruenz der Kurvenverläufe ist zu entnehmen, daß das Jodamid-Anion, gleichgültig ob als Natrium- oder als Meglumінsalz, ob intraarteriell oder intravenös, ob langsam oder schnell appliziert, stets in gleicher Weise das Kompartiment Blut verläßt, nachdem es sich in diesem gleichmäßig verteilt hat. Aus den drei Blutspiegelkurven lassen sich Halbwertzeiten für die Verweildauer im Blut von 36 Minuten (Gruppe A), 23 Minuten (Gruppe B) und 28 Minuten (Gruppe C) ablesen.

Ausscheidung: Die in den einzelnen Urinsammelperioden im Mittel jeder Gruppe ausgeschiedenen Wirkstoffmengen waren in Abhängigkeit von der applizierten Dosis verschieden. Bei relativer Darstellung in Prozent der eingegebenen Aktivität besteht bei den drei Versuchsgruppen in den pro Fraktion ausgeschiedenen Jodamidmengen prozentual kein signifikanter Unterschied.

In der Abbildung 8 ist die Harnausscheidung des $Jodamid^-$ im Mittel aller 15 Probanden der drei Versuchsgruppen sowohl in den einzelnen Harnfraktionen als auch kumulativ graphisch dargestellt. Die Darstellung veranschaulicht die rasche Ausscheidung. Innerhalb der ersten zwei Stunden wurde die Hälfte der applizierten $Jodamid^-$-Menge bereits ausgeschieden, in den folgenden vier Stunden weitere 29% und innerhalb von zwölf Stunden nach der Applikation ist mit 87% der größte Teil durch die Nieren eliminiert.

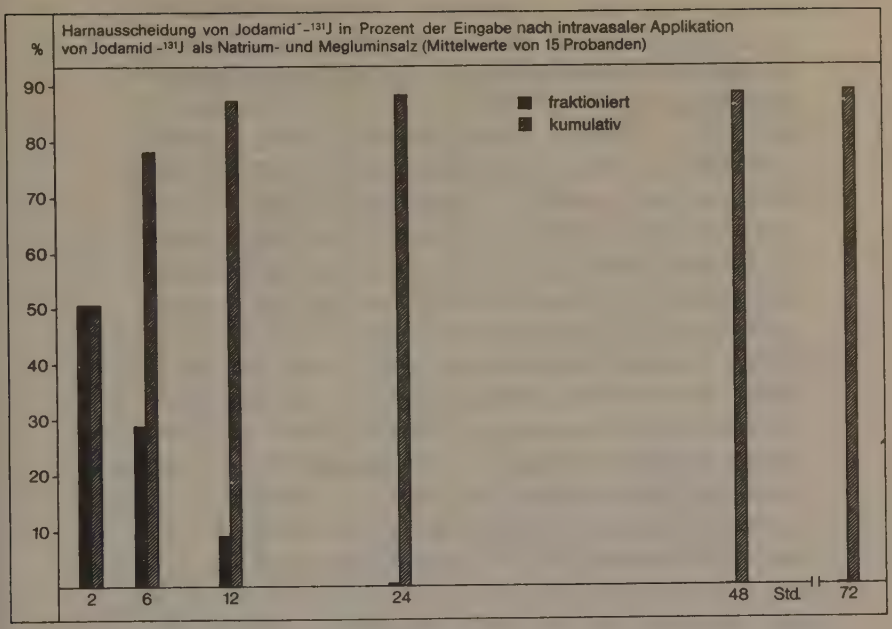


Abbildung 8

Die Gesamtwiederfindung des Jodamid-^{131}J im Urin betrug innerhalb des Beobachtungszeitraums von 72 Stunden im Schnitt aller drei Versuchsgruppen 88,5%. Weniger als 1% wurde mit den Faeces eliminiert. Rund 10% der eingegebenen Aktivität sind somit im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfaßt worden, daher kann über ihren Verbleib nichts ausgesagt werden.

Zum Abschluß der eigenen Untersuchungen fassen wir das Bisherige kurz zusammen:

Die Pharmakokinetik des Jodamids wurde nach Verabfolgung unterschiedlicher Dosen an kontrastgebender

Substanz und unter Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen und Volumina der Kontrastmittel-Lösungen bei verschiedenen Applikationsarten und -zeiten geprüft. Als gemeinsames Ergebnis dieser Untersuchungen kann festgestellt werden, daß die Blutspiegel der Wirksubstanz in jedem Falle rasch abnehmen und der Wirkstoff schnell über die Nieren eliminiert wird.

4. Diskussion

Pharmakokinetische Untersuchungen mit Jodamid in den diagnostisch verwendeten Dosen sind bisher am Menschen noch nicht durchgeführt worden. WÜRDINGER (30) führte isotopennephrographische Untersuchungen mit Meglumin-Jodamid-^{131}J durch, um das Ausscheidungsverhalten zu studieren. Dabei verwendete er kleine Dosen von 1,25 bis 2,5 ml einer 81%igen Lösung, enthaltend 1,013 g bis 2,025 g Meglumin-Jodamid mit einer spezifischen Aktivität von jeweils 25 µC, wie sie in der Isotopennephrographie gebräuchlich sind. Er beobachtete nach intravenöser Injektion die Initial- oder Anschwemmphase über den Nieren 30 - 40 Sekunden p.i., das Aktivitätsmaximum 5 - 7 Minuten p.i. und die Aktivitätshalbwertzeit 20 - 22 Minuten p.i. Er verglich die Aktivitätskurven mit denen des Inulin-^{131}J und des Amidotrizoat-^{131}J und stellte weitgehende Ähnlichkeit fest. Eine Ähnlichkeit mit der für die tubuläre Sekretion charakteristischen Hippuran-Kurve bestand dagegen nicht. Er folgerte daraus, daß die renale Ausscheidung des Jodamids als glomeruläre Filtration erfolgt. Die applizierte Radioaktivität wurde nicht bilanziert.

BONATI, ROSATI und POLETTO (8) untersuchten die Harnausscheidung von Meglumin-Jodamid an Kaninchen bis zu drei Stunden nach intravenöser Injektion von 200 mg/kg (chem. Jodbestimmung mit Thiosulfat). Sie betrug bis zu zwei Stunden 79%, bis zu drei Stunden 83% kumulativ. Die Ausscheidung der Prüfsubstanz mit der Galle bei der Maus nach Gabe der gleichen Dosis (200 mg/kg) betrug sowohl nach einer Stunde als auch nach zwei Stunden 2,8% der verabfolgten Dosis.

Die Ausscheidungskinetik größerer Mengen von trijodierten Röntgenkontrastmitteln wurde insbesondere bei den seit 1954 in steigendem Maße verwendeten Lösungen von Salzen der Amidotrizoesäure untersucht.

SCHLUNGBAUM (23) prüfte mit der Isotopentechnik zunächst die Pharmakokinetik kleiner Dosen von Diatrizoatsalzen (0,4 bis 2,4 g Urografin-Substanz, enthaltend 195 - 1171 mg Jod) beim Menschen und ging dann auf die diagnostisch verwendeten höheren Dosen über (22). Er injizierte einer Nierengesunden 20 ml Urografin 76% (Jodgehalt 7,4 g) intravenös und bestimmte die Serum-Konzentrationen bis zu vier Stunden sowie die Harnausscheidung. Nach einem zunächst steilen Abfall innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Injektion ging die Serumspiegelkurve in einen langsamer abfallenden Schenkel über (biphasischer Verlauf), dessen Halbwertzeit 58 Minuten betrug. Nach Injektion von 20 ml Urografin 60% (Jodgehalt 5,9 g) in die A. carotis interna erhielt er höhere Serumspiegel als bei einem anderen Patienten nach intraaortaler Applikation von 40 ml Urografin 76% (Jodgehalt 14,8 g). Aus den graphischen Darstellungen ist zu entnehmen, daß die nach intraarterieller Applikation erzielten Serumspiegel niedriger waren als nach intravenöser Injektion. Übereinstimmung mit den Konzentrationskurven des Jodamid$^-$ findet sich auch in den Halbwertzeiten. Wenden wir den Begriff der Halbwertzeit in dem Sinne an, daß wir darunter die Zeit verstehen, in welcher die Blut- bzw. Serum-Konzentration nach Ermittlung eines initialen Maximalwertes auf die Hälfte desselben abgefallen ist, so lassen sich aus den von SCHLUNGBAUM mitgeteilten Serumspiegeln Halbwertzeiten von ungefähr 30 Minuten für das Amidotrizoat$^-$ ablesen. Auch für die Harnausscheidung finden sich durchaus vergleichbare Werte. 50% des Amidotrizoat$^-$ waren inner-

halb von 120 bis 140 Minuten, 81% bis 97% innerhalb von 24 Stunden mit dem Harn eliminiert.

HERMS und TAENZER (14) untersuchten die Pharmakokinetik von Natrium- und Meglumin-Amidotrizoat bei der Infusionsurographie. Sie infundierten Lösungen, welche bis zu 75 g Kontrastmittel-Trockensubstanz mit 42 g Jod enthielten, innerhalb von 10 - 12 Minuten und bestimmten die Blutspiegel bis zu zwei Stunden, die Halbwertzeit im Blut sowie die Kontrastmittel-Ausscheidung mit dem Urin bis sechs Stunden p.a. Von ihnen werden Halbwertzeiten von 31 - 54 Minuten angegeben. Nach drei Stunden waren ca. 50%, nach sechs Stunden etwa 70% mit dem Urin eliminiert.

TAENZER, KOLB und HERMS (28) prüften die Ausscheidung von Natrium- und Meglumin-Amidotrizoat (Urovison) bei zwei gesunden Versuchspersonen und konnten nach zwei Stunden 55 bzw. 70% des injizierten Kontrastmittels im Urin wiederfinden, nach 24 Stunden ca. 90%. Bei einer Versuchsperson wurde außerdem die im Organismus verbliebene Restaktivität im Ganzkörperzähler bestimmt, wobei sich eine gute Übereinstimmung ergab.

Im Zuge ihrer Untersuchungen zur Verbesserung von Kontrast und Beurteilbarkeit des Urogramms sowie in dem Bemühen, den Wert verschiedener urographischer Methoden zu beurteilen, untersuchten CATTELL et al. (12) die Pharmakokinetik, insbesondere die Ausscheidung verschiedener Dosen von Natrium-Amidotrizoat (Hypaque 45%) unter verschiedenen Bedingungen. Die Bestimmung des Amidotrizoats in Blut und Urin erfolgte spektrophotometrisch durch UV-Absorption. Die von den Autoren mitgeteilten Plasmaspiegelkurven bis zu 30 bzw. 60 Minuten nach der "rasch durchgeführten" i.v. Injektion lassen ebenfalls einen schnellen Konzentrationsabfall erkennen, der 30 Minuten nach der

Applikation in der Regel Werte zwischen 45% und 55% des Maximalwertes erreichte. Gute Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen zeigen auch die von diesen Autoren berichteten kumulativen Ausscheidungsraten des Amidotrizoat mit dem Urin. 50% der eingegebenen Dosis waren nach zwei Stunden, 94% und mehr nach 24 Stunden eliminiert.

KUTZNER und VAN DE WEYER (16) untersuchten die Serum-Konzentration des Amidotrizoat$^-$ im peripheren Venenblut nach rascher intraarterieller Injektion von ^{131}J-markiertem Meglumin-Amidotrizoat. Sie verwendeten eine 65%ige wässrige Lösung mit 306 mg Jod/ml (Angiografin). Nach einmaliger Injektion von 50 ml Angiografin in die Aorta abdominalis (n=10) wurde das Konzentrationsmaximum im Serum des peripheren Venenblutes nach intravasaler Verteilung überwiegend erst nach mehreren Minuten erreicht. Diese Beobachtung stimmt mit den eigenen Befunden nach intraarterieller Applikation (Gruppe C) überein.

Bei fünf Patienten wurde die Gesamtausscheidung des Kontrastmittels mit dem Harn zu zwei verschiedenen Zeiten untersucht. Sie betrug nach intraarterieller Applikation von 90 - 146 ml Angiografin nach sechs Stunden im Durchschnitt 72% und nach 24 Stunden 93%.

Die Pharmakokinetik einer ^{131}J-markierten reinen Meglumin-Amidotrizoat-Lösung bei der Ausscheidungsurographie wurde von ANGER, LAGEMANN und RUSTIGE (1) bei sieben nierengesunden Patienten untersucht. Nach i.v. Injektion von 30 ml einer 65%igen Lösung (Urovist) mit 9,2 g Jod innerhalb von 2 - 3 Minuten fielen die Blutspiegel innerhalb von 30 Minuten auf 40 - 50% ihrer Ausgangskonzentration ab und betrugen nach 120 Minuten nur noch ca. 13 - 22%. Mit dem Urin wurden innerhalb von zwei Stunden p.a. ca. 32 - 55%

der Eingabe, innerhalb von 24 Stunden p.a. nahezu die gesamte Aktivität eliminiert.

Fassen wir die Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen von Amidotrizoat zusammen und stellen diesen die eigenen, hier vorgelegten Untersuchungen mit Jodamid gegenüber, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß beide Trijodbenzoesäurederivate in ihrem pharmakokinetischen Verhalten in den diagnostisch verwendeten Dosen weitgehende Übereinstimmung zeigen. Die Untersuchungen lassen daher den Schluß zu, daß wässrige Lösungen von Natrium- und Megluminsalzen des Jodamids auf Grund ihres pharmakokinetischen Verhaltens beim Menschen insoweit für die Indikationen nierengängiger Röntgenkontrastmittel, insbesondere die Ausscheidungsurographie, die Infusionsurographie sowie die Arteriographie, gut geeignet sind. Aus ihrem pharmakokinetischen Verhalten in den für die Röntgendiagnostik geeigneten Dosisbereichen läßt sich eine Überlegenheit über die zum Vergleich herangezogenen Lösungen von Natrium- und Megluminsalzen der Amidotrizoesäure nicht ableiten.

5. Zusammenfassung

Bei 15 freiwilligen Versuchspersonen mit normaler Nierenfunktion wurde die Pharmakokinetik von Jodamid als Meglumin- und Natriumsalz untersucht. Es wurden drei Gruppen zu je fünf Probanden gebildet. In der Gruppe A erhielt jeder Proband 75 g Meglumin-Jodamid durch intravenöse Infusion von 250 ml einer 30%igen Lösung (Prüfpräparat SH 2.1093 für die Infusionsurographie), in der Gruppe B 39 g in Form einer intravenösen Injektion von 60 ml einer 65%igen Lösung (Prüfpräparat SH 2.0926 für die Ausscheidungsurographie) und in der Gruppe C 40 g Meglumin- und Natrium-Jodamid durch intraarterielle Applikation von 50 ml einer 80%igen Lösung (Prüfpräparat SH 2.1054 für die Angiographie). Leichte Nebenwirkungen traten bei vier Probanden auf, die aber eine Therapie nicht erforderlich machten.

Die drei verwendeten Prüfpräparate waren mit ^{131}J-Jodamid radioaktiv markiert, die Bestimmungen in Blut und Urin erfolgten durch Radioaktivitätsmessungen. Die Blutabnahmen fanden stets zu den gleichen Zeitintervallen bis zu 24 Stunden nach Applikation des markierten Kontrastmittels statt. Urin und Faeces wurden quantitativ und fraktioniert über drei Tage gesammelt.

Die höchsten Werte der Jodamid$^-$-Konzentration im peripheren Venenblut fanden sich nach intravenöser Infusion von 250 ml des Präparates 2.1093; die Blutspiegel von Meglumin-Jodamid lagen eine Minute nach Beendigung der Infusion im Mittel bei 386 mg%. Nach intravenöser Injektion von 60 ml des Prüfpräparates SH 2.0926 ergab sich ein mittlerer Maximalwert von 281 mg%. Nach intraarterieller Injektion von 50 ml

des Prüfpräparates SH 2.1054 betrug das Mittel der maximalen Blutspiegel 177 mg%. Sie wurden in zwei Fällen erst fünf Minuten nach der Applikation erreicht. Die Bluthalbwertzeit betrug im Mittel aller drei Versuchsgruppen 29 Minuten.

Die Ausscheidung erfolgte hauptsächlich über die Nieren. Die absolut ausgeschiedenen Wirkstoffmengen waren in Abhängigkeit von der applizierten Dosis verschieden. Bei relativer Darstellung in Prozent der eingegebenen Aktivität bestand bei den drei Versuchsgruppen kein signifikanter Untersohied. Innerhalb von zwei Stunden wurden 50% der eingegebenen Dosis, innerhalb von zwölf Stunden 87% durch die Nieren eliminiert.

Die Gesamtwiederfindung des Jodamid^{-}-^{131}J im Urin betrug innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 72 Stunden im Schnitt aller drei Versuchsgruppen 88,5%. Weniger als 1% wurde mit den Faeces eliminiert. Rund 10% der eingegebenen Aktivität sind im Rahmen dieser Untersuchung nicht erfaßt worden.

Es kann somit als Ergebnis dieser Untersuchungen festgestellt werden, daß nach intravasaler Applikation die Blutspiegel der geprüften Substanz rasch abnehmen und der Wirkstoff überwiegend durch die Nieren eliminiert wird.

Die Ergebnisse werden zusammen mit den in der Literatur mitgeteilten Befunden anderer Autoren diskutiert. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Meglumin-Jodamid und humanpharmakokinetische Untersuchungen von Amidotrizoat, dem bisher am häufigsten verwendeten trijodierten Röntgenkontrastmittel werden mit den eigenen Ergebnissen verglichen. Hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik be-

steht weitgehende Übereinstimmung.

Aus dem pharmakokinetischen Verhalten der Prüfpräparate in den für die Röntgendiagnostik erforderlichen Dosen läßt sich eine Überlegenheit zu den zum Vergleich herangezogenen Lösungen von Meglumin- und Natriumsalzen der Amidotrizoesäure nicht ableiten.

6. Literaturverzeichnis

1. ANGER, K., LAGEMANN, K. und RUSTIGE, K.: Urovist - ein neues Kontrastmittel zur Ausscheidungsurographie. Röntgenblätter 24,8: 398-404 (1971)

2. BERBERICH, J. und HIRSCH, S.: Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. Klin. Wschr. 2: 2226-2228 (1923)

3. BINZ, A.: The chemistry of Uroselectan. J.Urol. 25 (1931): 297-301

4. BINZ, A.: Geschichte des Uroselectans. Z.Urol. 31 (1937): 73

5. BINZ, A. und RÄTH, C.: Über biochemische Eigenschaften von Derivaten des Pyridins und Chinolins. Biochem. Z. 203 (1928):218-222

6. BLUMENBACH, L.: Infusions-Urographie. Med. Mitteilungen 28,1: 3-7 (1967)

7. BOCCADORO, B.: Urographische und angiocardiographische Untersuchungen an Hunden mit Jodamid, einem neuen Röntgenkontrastmittel. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 15: 229-233 (1965)

8. BONATI, F., ROSATI, G.F. und POLETTO, M.G.: Röntgenkontrastmittel. Arzneim.-Forsch. 15,3: 222-229 (1965)

9. BONATI, F., ROSATI, G.F. und ZANICHELLI, V.: La clearance renale dei mezzi di contrasto per urografia nel coniglio. La Radiologia Medica Vol. LII, 6: 577-587 (1966)

10. BROOKS, B.: Intra-arterial injection of sodium iodide: Preliminary report. J.Amer.med.Ass. 82 (1924): 1016-1019

11. CALAFATI, F. und GASPARINI, V.: Die prolongierte Urographie (L'urografia prolungata e le sue indicazioni). Minerva med. Torino 51, 2726 (1960) Ref.: Dtsch.med.Wschr. 86,8: 365 (1961)

12. CATTELL, W.R., KELSEY FRY, I., SPENCER, A.G. und PURKISS, P.: Excretion urography: I-Factors determining the excretion of Hypaque. Br.J.Radiol. 40, 561-580 (1967)

13. FELDER, E., PITRÉ, D. und FUMAGALLI, L.: Jodierte Derivate der 3-Amino-methyl-benzoesäure. Helv.Chim.Acta 48,1: 259-274 (1965)

14. HERMS, H.-J. und TAENZER, V.: Infusionsurographie: Methodische Variationen und ihre Bedeutung für die Ausscheidungskinetik. Der Radiologe 7,8: 221-223 (1967)

15. HEUSER, C.: Pielografía con ioduro potásico y las inyecciones intravenosas de ioduro potásico en radiografía. La Semana Medica, 26: 424 (1919)

16. KUTZNER, J. und VAN DE WEYER, K.H.: Untersuchungen der Serum-Kontrastmittelkonzentration bei Angiographien mittels ^{131}J-markiertem Kontrastmittel. Fortschr.Röntgenstr. 114,1: 74-84 (1971)

17. v. LICHTENBERG, A. und SWICK, M.: Klinische Prüfung des Uroselectans. Klin.Wschr. 8: 2089-2091 (1929)

18. LICHTWITZ, L.: Über Uroselectan. Chirurg 2: 357-361 (1930)

19. MAGNO, L.: Studium über die renalen Clearance-Werte der jodierten Röntgenkontrastmittel für Uro- und Angiographie. Radiol.Medica LII, 3: 253-266 (1966)

20. MONIZ, E.: L'enzéphalographie artérielle, son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. Rev.neurol. 34: 72-90 (1927)

21. OSBORNE, E.D., SUTHERLAND, C.G., SCHOLL, A.J. und ROWNTREE, L.G.: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodide. J.Amer.med.Ass. 80: 368-373 (1923)

22. SCHLUNGBAUM, W.: Verteilung, Ausscheidung und Resorption nierengängiger, mit J^{131} markierter Röntgenkontrastmittel.
Fortschr.Röntgenstr. 96,6: 795-806 (1962)

23. SCHLUNGBAUM, W. und BILLION, H.: Untersuchungen der Verteilung von radioaktivem Urografin im menschlichen Organismus.
Klin.Wschr. 34, 23/24: 633-635 (1956)

24. SEHRWALD, E.: Das Verhalten der Halogene gegen Röntgenstrahlen.
Dtsch.med.Wschr. 22 (1896): 477-480

25. SWICK, M.: Darstellung der Niere und Harnwege im Röntgenbild durch intravenöse Einbringung eines neuen Kontraststoffes, des Uroselectans.
Klin.Wschr. 8: 2087-2089 (1929)

26. SWICK, M.: Intravenous urography by means of uroselectan.
Amer.J.Surg. 8: 405-411 (1930)

27. SWICK, M.: Intravenous urography by means of the sodium salt of 5-iodo-2-pyridon-N-acetic acid.
J.A.M.A. 95: 1403-1409 (1930)

28. TAENZER, V., KOLB, K. und HERMS, H.-J.: Zur Ausscheidungskinetik größerer Kontrastmittelmengen.
Med.Mitteilungen 28,1: 8-10 (1967)

29. WALLINGFORD, V.H.: 3-Carboxylic-acylamino-2,4,6-trijodobenzoic acids and the ethyl ester and nontoxic salts.
US Patent 2: 611, 786 (1952)

30. WÜRDINGER, H.: J^{131}-etikettiertes Jodamid in der Isotopen-Nephrographie.
Arzneim.Forsch. 16,5: 662-664 (1966)

Herrn Professor Dr.med. Gerhard Laudahn möchte ich für die Überlassung des Themas, für wertvolle Anregungen sowie für die Durchsicht und Korrektur der vorliegenden Arbeit sehr herzlich danken.

Herrn Dr. K.H. Kolb, dem Leiter des Departments Biodynamik und des Isotopenlaboratoriums der Schering A.G., danke ich für die Bereitstellung der radioaktiven Stammlösungen und für die Anleitung bei dem Arbeiten mit Radioisotopen, insbesondere deren Meßtechnik.

Außerdem gebührt mein Dank den Chefärzten Herrn Professor Dr.H. Witt, Leiter der Abteilung Röntgendiagnostik des Städt. Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin und Herrn Dr. H.J. Gombert, Leiter der Röntgen- und Strahlenabteilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf, Berlin für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Lebenslauf

Am 9. September 1921 wurde ich als Tochter des Lehrers Arthur Irrgang und seiner Ehefrau Elsa, geb. Herforth, in Sommerfeld/Niederlausitz geboren. Nach vier Grundschuljahren besuchte ich das Reformrealgymnasium in Sommerfeld und verließ es 1938 mit der Primareife. 1939 erwarb ich in Guben/Niederlausitz das Reifezeugnis.

Nach dem hauswirtschaftlichen Pflichtjahr war ich von 1940 - 1942 in der Verwaltung der I.G. Farben, Berlin tätig, absolvierte anschließend die Staatlich anerkannte Lehranstalt Dr. Gillmeister, Berlin und legte 1944 das Staatsexamen als medizinisch-technische Assistentin ab. Im Mai 1944 heiratete ich den Oberleutnant Helmut Quast. Bis zum April 1945 war ich in der Versuchsanstalt für Luftfahrtmedizin in Berlin-Adlershof dienstverpflichtet.

Nach der Vertreibung meiner Familie aus ostdeutscher Heimat siedelten wir im Kreis Neuruppin.

Nach Erhalt der Todesmeldung meines Mannes begann ich 1949 das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin und legte 1955 das Staatsexamen ab. Danach war ich bis Mai 1962 als Pflichtassistentin und Assistenzärztin im Städtischen Krankenhaus Moabit, Berlin-Tiergarten tätig und erhielt am 17. November 1961 die Anerkennung als Fachärztin für Nerven- und Geisteskrankheiten. Nach einer Beurlaubung zur Weiterbildung in den USA begann ich im Juni 1963 im Städtischen Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof als Assistenzärztin und wurde im März 1967 Oberärztin der Neurologischen Abteilung.

1965 heiratete ich den Arzt Dr. Dietrich E. Fischer.

Meine klinische Tätigkeit beendete ich 1970 und arbeite seitdem im Sozialpsychiatrischen Dienst des Gesundheitsamtes Berlin-Kreuzberg.